



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

“EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA
SÉRICA EN LOS PACIENTES CON EVENTO
VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO SOMETIDOS A
TROMBOLISIS INTRAVENOSA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. SAID GABRIEL GONZÁLEZ ZENTENO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN ALBERTO NADER KAWACHI



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

*“EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SÉRICA EN LOS PACIENTES CON
EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO SOMETIDOS A TROMBOLISIS
INTRAVENOSA”*

PRESENTA:

DR. SAID GABRIEL GONZÁLEZ ZENTENO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN ALBERTO NADER KAWACHI

FIRMAS

Alumno

Dr. Said Gabriel González Zenteno

Asesor de Tesis

Dr. Juan Alberto Nader Kawachi

Departamento de Neurología de la Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Misael Uribe Esquivel

**Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna de la Fundación
Clínica Médica Sur**

Dr. Octavio González Chon

Dirección de Enseñanza de la Fundación Clínica Médica Sur

DEDICATORIA

A Dios, gracias por todo.

A mis padres por enseñarme que lo más importante de la vida es vivirla.

A mis padrinos Héctor y Chiqui, gracias por ser como mis padres.

A Gabriela, gracias por mostrarme que una hermana puede ser la mejor amiga.

A Mario, gracias por mostrarme que un amigo es el mejor hermano y por recordarme que siempre debo mantenerme fiel a como soy.

A todos mis abuelos, gracias porque su existencia se ve reflejada en mi.

A Claudia, gracias porque solo basto una palabra para llevarte siempre presente y convertirme en inspiración y admiración.

A Cecilia, gracias por recordarme que hasta en los momentos más difíciles, la amistad te hace salir adelante.

A mis amigos, Jorge, Roberto, Vanessa, Mariana, Coral, Javier, Sofía, Manuel, Diana, gracias porque soy afortunado al tener más amigos que los dedos de una mano.

A Oscar, gracias por todo tu apoyo para este trabajo.

Al Dr. Octavio González Chon, gracias por ser mi maestro.

A mi tutor Dr. Juan Nader Kawachi, gracias por su guía, apoyo y enseñanza.

A todos mis revisores, médicos del hospital y compañeros internos y residentes, gracias porque siempre aprendí de cada uno de ustedes.

Por último gracias a Medica Sur, la institución que me albergó como interno y residente y el día de hoy me despide siendo especialista.

Gracias a todos

ÍNDICE	Página
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACION	14
HIPOTESIS	15
OBJETIVOS	16
CRITERIOS OPERACIONALES	17
TIPO DE ESTUDIO	21
UNIVERSO DE TRABAJO	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	24
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	31
ANEXO	32
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCIÓN

La isquemia cerebral es causada por un suministro reducido de sangre arterial, aporte pobre de glucosa y oxígeno al tejido cerebral. La pérdida repentina de la función cerebral focal es la característica de la aparición del accidente cerebrovascular isquémico.

Los objetivos inmediatos del tratamiento del Evento Vascular Cerebral (EVC) incluyen minimizar la lesión cerebral y el manejo de las complicaciones médicas que pueden presentarse como otras condiciones graves [1]. Así, la evaluación inicial requiere una evaluación médica integral que asegure las siguientes metas: Garantizar la estabilidad cardiopulmonar, revertir las condiciones que agraven la situación médica del paciente, buscar la causa del deterioro neurológico y la detección de contraindicaciones para la trombolisis en accidente cerebrovascular isquémico agudo.

La realización de imagen cerebral con tomografía computarizada o resonancia magnética es obligatoria en todos los pacientes con deterioro neurológico súbito o accidente cerebrovascular agudo. También deben realizarse los siguientes estudios [1]: Electrocardiograma, biometría hemática, troponina, electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, glucosa sérica, Tiempo de protrombina y el índice normalizado internacional (INR), tiempo de tromboplastina, saturación de oxígeno y perfil lipídico.

La hiperglucemia se define como una glucemia > 126 mg / dl ($> 7,0$ mmol/L), es común en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo y se ha asociado desenlaces funcionales pobres [2]. La causa más frecuente de hiperglucemia es el estrés [3].

La hiperglucemia puede aumentar la lesión cerebral por varios mecanismos incluyendo la acidosis metabólica in situ, la generación de radicales libres y una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Varias líneas de evidencia apuntan a la acción nociva de niveles elevados de glucosa [4]: la hiperglucemia empeora el daño isquémico en modelos animales, la reducción de la glucosa reduce el daño isquémico en modelos experimentales, la hiperglucemia aguda se asocia con disminución del rescate del tejido en penumbra y con mayor tamaño final del infarto por imagen [5] y por último también se ha asociado con disminución en la reperusión con tratamiento trombolítico y mayor probabilidad para hemorragia [6].

A la luz de las pruebas anteriores, es razonable tratar la hiperglucemia grave en el contexto del accidente cerebrovascular agudo. La American Heart Association / American Stroke Association, recomiendan el tratamiento con insulina en pacientes con concentraciones séricas de glucosa > 140 a 185 mg / dl (> 7,8 a 10,3 mmol / L) 1. Las guías European Stroke Initiative recomienda el tratamiento de la glucosa > 180 mg / dl (> 10 mmol / L) [7]. Aunque cabe destacar que las guías de manejo de la hiperglucemia de la American Stroke Association recomiendan que debido a los diferentes rangos que se han obtenido en los estudios sobre hiperglucemia se debe conocer el rango de glucosa de beneficio propio de la población en tratamiento.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad vascular cerebral (EVC) constituye la principal causa de invalidez de origen no traumático en todo el mundo y es la tercera causa de muerte en los países industrializados, superada por la cardiopatía isquémica y el cáncer. El principal factor determinante para la aparición de EVC es la edad; sin embargo, destacan por su frecuencia otros factores de riesgo, en especial los que predisponen al desarrollo de aterosclerosis. La hipertensión arterial, la obesidad, la dislipidemia y la diabetes mellitus, se han asociado con el desarrollo de aterosclerosis generalizada y cerebral y constituye tanto en forma aislada como en conjunto, factores de riesgo para la presentación de enfermedad vascular cerebral [17].

La Enfermedad Cerebro vascular es causada por alguno de los siguientes procesos:

- Intrínseco del vaso como la aterosclerosis, lipohialinosis, inflamación, depósito de amiloide, disección arterial, malformación, dilatación aneurismática o trombosis venosa.
- Origen remoto: émbolos del corazón o de la circulación extracraneal.
- Flujo cerebral inadecuado, disminución de la presión de perfusión o aumento de la viscosidad.
- Ruptura de un vaso intracraneal o subaracnoideo.

Los primeros tres pueden desarrollar isquemia transitoria o infarto cerebral permanente, mientras que el cuarto resulta en hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa. Aproximadamente el 80% de los casos de enfermedad vascular cerebral tienen causa isquémica.

Existen tres principales subtipos de isquemia:

- Trombosis
- Embolismo
- Hipoperfusión sistémica

EVC trombótico: Son aquellos eventos vasculares donde la causa patológica es debido a la formación de un trombo en la arteria, originando una reducción del flujo sanguíneo distal al sitio de obstrucción o puede presentarse un embolismo arteria – arteria por la ruptura de un fragmento de este trombo. Estos eventos trombóticos pueden subdividirse en enfermedad de vaso grande o pequeño vaso.

Enfermedad de vaso grande: incluye tanto vasos extracraneales como del sistema intracraneal, donde la aterotrombosis es el principal proceso fisiopatológico.

Enfermedad de pequeño vaso: Se refiere a las arterias penetrantes provenientes de la circulación cerebral; se genera por la presencia de trombosis ateromatosa en el origen del vaso o por lipohialinosis secundaria a hipertensión arterial sistémica. Generalmente esta enfermedad origina infartos pequeños, referidos como lacunares.

EVC embólico: Se origina por partículas embólicas provenientes de cualquier parte del sistema arterial que tiene acceso a la circulación cerebral, esta enfermedad no es local y se debe resolver la enfermedad causante del embolismo. Se puede dividir en 4 categorías:

- Origen cardiaco conocido.
- Posible causa cardiaca o aórtica basándose en los hallazgos ecocardiográficos transtorácico o transesofágico.

- Origen arterial.
- Aquellos de origen indeterminado, en los cuales los estudios diagnósticos fueron negativos o inconclusos.

Hipoperfusión sistémica: Causada por alteraciones de la circulación general afectando varios sistemas, disminuye la perfusión tisular pudiendo generar infarto cardiaco, arritmia o paro y en consecuencia disminución de la oxigenación cerebral.

Historia y examen físico

La historia y la exploración física deben ser utilizadas para distinguir entre otras enfermedades, por ejemplo convulsiones, síncope, migraña o hipoglucemia pueden ser diagnósticos diferenciales de la isquemia cerebral aguda. Es importante estar al tanto de los antecedentes del paciente como el uso de insulina o hipoglucemiantes orales, historia de eventos convulsivos, uso de drogas, etc.

Isquemia contra hemorragia

La tomografía axial computarizada (TC) sin contraste suele ser el primer estudio diagnóstico en pacientes con sospecha de EVC. La TC es muy sensible para el diagnóstico de la hemorragia en la fase aguda, siendo las hemorragias intracerebrales evidentes casi inmediatamente como lesiones focales blancas (hiperdensa en el parénquima cerebral) [8]. También puede ser diagnosticado por resonancia magnética (RM).

La RM es más sensible que la TC para el diagnóstico precoz del infarto cerebral, aunque con la nueva generación de equipos de TC se puede identificar el infarto a las seis horas del inicio [9]. Las imágenes de FLAIR y de potenciadas en difusión (DWI -MRI) son especialmente útiles para mostrar infartos poco después de la aparición de los síntomas [10].

Trombolisis

Una vez que se ha determinado que el paciente tiene un evento cerebrovascular isquémico agudo, se debe considerar la posibilidad de utilizar la trombolisis. El tratamiento trombolítico estándar se realiza con alteplase (Activador recombinante del plasminógeno tisular o rtPA). Para obtener el mejor resultado de la terapia trombolítica se debe cumplir con criterios de inclusión y exclusión (cuadro 1).

Criterios de inclusión
Diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular isquémico con déficit neurológico medible e inicio de los síntomas <4,5 horas antes de comenzar el tratamiento, si la hora exacta del inicio del accidente cerebrovascular no es conocido, se define como la última vez que se sabe que el paciente se encontraba asintomático.
Criterios de exclusión
Histórico
Accidente cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico en los últimos 3 meses
Cualquier antecedente de hemorragia intracraneal
Cirugía mayor en los últimos 14 días
Hemorragia gastrointestinal o del tracto urinario en los últimos 21 días
Infarto de miocardio en los últimos 3 meses
Punción arterial en un sitio no compresible en los últimos 7 días
Relativos: edad > 80 años, y/o una combinación de ambos: ictus y diabetes mellitus

Clínico
Recuperación espontanea de los síntomas
Signos neurológicos menores y aislados
Fenómeno postictal; a menos de que el médico este convencido de que las alteraciones residuales son a causa de apoplejía y no al fenómeno postictal
Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea
Tensión arterial persistentemente elevada (sistólica \geq 185 mm Hg , diastólica \geq 110 mmHg)
Hemorragia activa o trauma agudo (fractura)
Relativa: puntuación en la escala NIH $>$ 25
Laboratorio
Plaquetas $<$ 100 000 / mm ³
Glucosa sérica $<$ 50 mg / dl ($<$ 2,8 mmol / L)
INR $>$ 1,7 Relativa: uso de anticoagulantes orales, independientemente del INR
TC cráneo
Evidencia de hemorragia
Evidencia de un infarto multilobar $>$ 33% del hemisferio cerebral

Cuadro 1. Criterios de elegibilidad para el tratamiento del EVC isquémico agudo con activador del plasminógeno tisular recombinante (alteplase). Adams, et al. *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Stroke* 2007; 38:1655.

La dosis aprobada es de 0.9 mg/kg con un bolo inicial del 10% de la dosis total, seguido por una infusión para 1 hr con el resto de la dosis. Varios estudios (ECASS III, IST-3) han demostrado el beneficio de la terapia trombolítica hasta las 6 hrs de la presentación del ictus, aunque el mayor beneficio del alteplase es cuando se inicia dentro de los primeros 90 minutos. En pacientes con EVC severo (National Institute of Health Stroke Scale score >20) tienen pobre pronóstico si se les somete a trombolisis o no, con mayor riesgo de hemorragia en este grupo [11]. En pacientes mayores de 80 años no se encontró mayor riesgo de hemorragia intracraneal, por tanto no hay razón para excluir la terapia trombolítica en un paciente mayor [12].

Siempre que sea posible se debe documentar el tromboembolismo por algún estudio de imagen, ya que estos pacientes tienen un mejor pronóstico, aunque haya evidencia de infarto [13]. Algunos pacientes fuera de ventana terapéutica para trombólisis podrían ser candidatos a ésta si en el estudio de imagen se observa una parte de corteza cerebral en riesgo, definida como zona hipoperfundida pero no infartada y que por algún estudio de imagen vascular se documente el tromboembolismo.

La hemorragia intracraneal es la complicación más grave de la terapia trombolítica, se presenta aproximadamente en un 6% de los pacientes [14]. Los pacientes con evidencia de infartos grandes por TC son los que presentan mayor riesgo de hemorragia. Otros factores predisponentes para hemorragia intracraneal incluyen una glucosa sérica basal elevada (> 11,1 mmol/L o 200 mg/dL) y antecedentes de diabetes mellitus [15]. En el estudio PROACT II, glucosas séricas basales de 11.1 mmol/L (200mg/dL) presento un riesgo de 36% de hemorragia intracraneal sintomática contra 9% del grupo con < de 11.1 mmol/L (200 mg/dL) [16].

Hiper glucemia y Trombolisis

La elevación de la glucosa durante el evento isquémico es común, la prevalencia de la hiper glucemia definida como una glucosa sérica por arriba de 108mg/dL (6.0mmol/L), se ha observado en un tercio de los pacientes con EVC isquémico al momento de su ingreso. Un tercio de los pacientes cuenta con el antecedente de diagnóstico de diabetes pero probablemente la mayoría de los pacientes presentan una hiper glucemia de estrés mediada por la elevación de cortisol y norepinefrina, esto puede ser considerado una manifestación de resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes mellitus [18].

Durante el metabolismo anaerobio, acidosis láctica y la producción de radicales libres, la hiper glucemia ejerce una peroxidación directa de los lípidos de membrana y lisis celular. También hay liberación de ácidos grasos libres a la circulación, que junto con la hiper glucemia disminuyen la reactividad vascular [19]. Estudios en modelos animales han reportado disminuir el daño cerebral con la disminución de la glucosa mediante insulina [20].

Las técnicas actuales de resonancia magnética han permitido correlacionar la pérdida de tejido en penumbra con la elevación de la glucosa sérica, mediante la relación que existe con la elevación de la producción de lactato cerebral [21], de esta forma se ha logrado asociar a la hiper glucemia como un factor independiente con respecto a los cambios del volumen del infarto. Así, esto sugiere que la glucosa es un determinante verdadero de la progresión del infarto. Se ha demostrado en varios estudios la asociación entre la hiper glucemia al ingreso y un desenlace clínico desfavorable, aumenta 3 veces el riesgo de mortalidad, 1.4 veces el riesgo de deterioro funcional a 30 días comparado contra los pacientes normoglucémicos [22]. Otro estudio publicó que niveles séricos de glucosa por

arriba de 140mg/dL fue un predictor independiente de pobre respuesta funcional a los 3 meses en pacientes trombolizados [23].

La Hiperglucemia bloquea el proceso fibrinolítico y retrasa la reperfusión, aunque no se considerada una contraindicación de trombólisis en las guías del Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Induce también una serie de cambios endoteliales que aceleran el daño vascular del área isquémica lo cual incrementa la incidencia de hemorragia después de la reperfusión con edema más grave.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son factores fuertemente asociados a la aterosclerosis; las concentraciones de insulina est

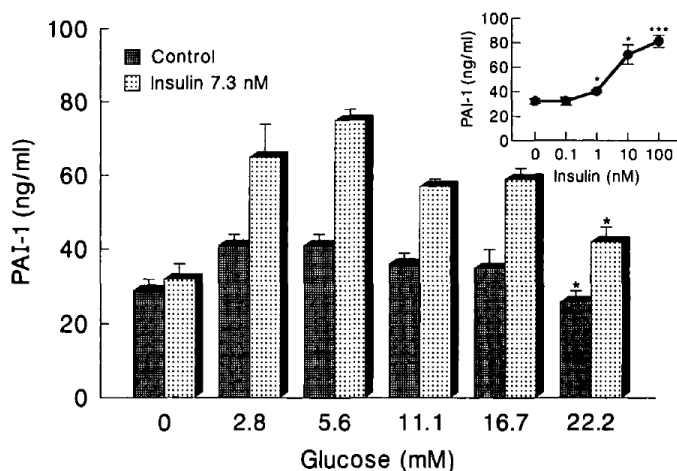


Figura 1. Concentraciones del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1 (PAI-1) a diferentes concentraciones de glucosa 0, 2.8, 5.6, 11.1, 16.7, 22.2 mmol/L (0, 50, 100, 200, 300, 400 mg/dL).

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1993;13:1822-1828.

imulan la síntesis del **inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)** por los hepatocitos, lo cual promueve un desequilibrio entre la trombosis y la fibrinólisis [24]. In vitro concentraciones de glucosa por arriba de 50 mg/dL, aumentan significativamente las concentraciones del PAI-1 en los hepatocitos y células endoteliales [Figura. 1]. Así, por este fenómeno, el aumento de la glucosa puede reducir el efecto de la fibrinólisis y elevar la formación de trombos [25].

En la pared endotelial de pacientes diabéticos se observa un importante aumento en la expresión y en la actividad del PAI-1 [Figura 2], lo cual puede ser un factor de riesgo importante para la evolución de la placa aterosclerosa [26].

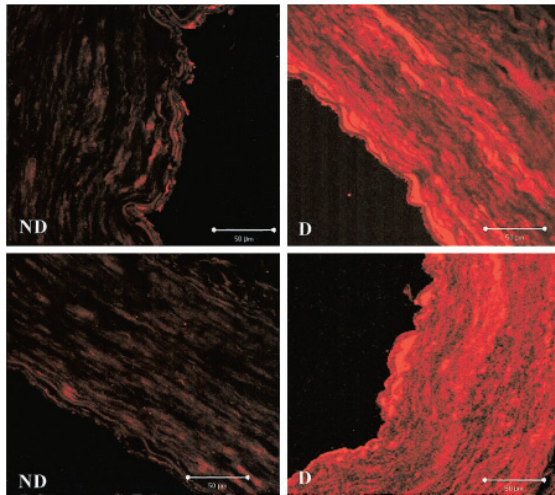


Figura 2. Inmunohistoquímica para PAI-1, corte de pared arterial. ND (izquierda) pacientes no diabéticos, D (derecha) pacientes diabéticos. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1378-1382.

Por tanto la hiperglucemia es un inhibidor de la fibrinólisis y disminuye la actividad del activador de plasminógeno tisular (rtPA). En un estudio en 139 pacientes con EVC isquémico que recibieron terapia trombolítica, conducido para determinar si el efecto antifibrinolítico se asociaba a la hiperglucemia crónica o aguda, encontraron que el grupo de pacientes sin reperfusión a las 2 hrs de la terapia trombolítica, el factor relacionado estadísticamente fue el nivel de glucosa por arriba de 158 mg/dL [Figura 3], esta relación se estableció como hiperglucemia aguda pero no en aquellos pacientes que presentaron un descontrol glucémico crónico [27]. En otro estudio realizado en 268 pacientes trombolizados con rtPA por EVC isquémico para valorar el impacto de la hiperglucemia de ingreso sobre la reperfusión y su pronóstico a largo plazo, se encontró que el nivel de glucosa al ingreso con el cual se pierde el efecto benéfico de la trombolisis fue de 140mg/dL y asociado con un peor desenlace clínico [28].

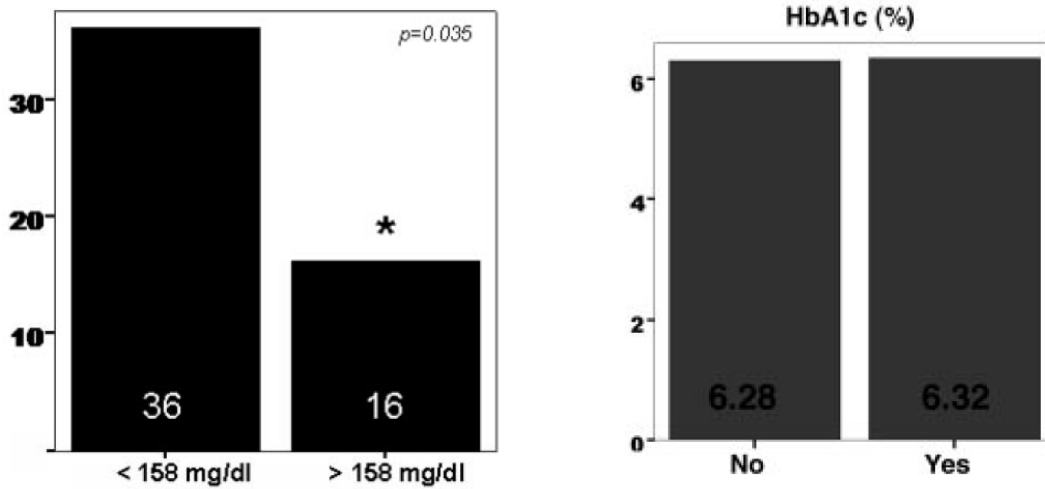


Figura 3. Izquierda: Porcentaje de pacientes con reperusión a las 2 hrs después del bolo de rtPA, según su glucosa al ingreso, se observa mejor respuesta (estadísticamente significativa) a favor del grupo con < 158mg/dL. Derecha total de pacientes con y sin reperusión a las 2 hrs, comparando el nivel de Hemoglobina glucosilada, no existe diferencia. *Stroke* 2005;36;1705-1709.

Otro dato importante descrito es la asociación entre la hiperglucemia y el mal pronóstico del infarto cerebral en cuanto al volumen del infarto y la evolución clínica es más intensa en las primeras horas desde el inicio del cuadro clínico [Figura 4] [29].

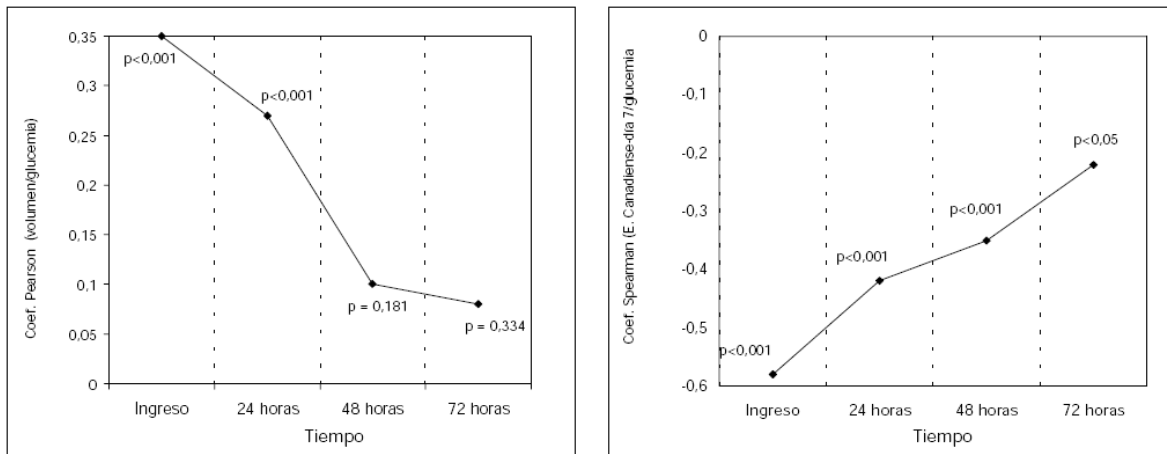


Figura 4. Izquierdo: Relación entre el volumen del infarto determinado por TC realizada entre el 4° al 7° día desde el ingreso y la glucemia determinada al ingreso, 24, 48 y 72 horas. Derecho: Relación entre la escala clínica valorada el 7° día después del ingreso y la glucemia determinada al ingreso, 24, 48 y 72 horas. *Rev Neurol* 1998; 26 (153): 790-702

En base a esta evidencia resulta importante mantener un nivel adecuado de glucosa para la población en tratamiento, al ingreso del paciente y continuarla durante el proceso de reperfusión ya que puede mejorar el efecto de trombolisis. Al momento la evidencia no es concluyente sobre la intervención con insulina, esquemas específicos y metas de tratamiento, ya que existe una gran heterogeneidad en la población con EVC [30], por lo cual es importante establecer los factores de riesgo y los niveles de glucosa propios de la población en tratamiento.

Sumario de Evidencia del Papel de la Elevación de la Glucosa en el EVC isquémico

- 1. Empeoramiento del daño isquémico en la Hiperglucemia**
- 2. Reducción del daño isquémico con el control de la glucosa**
- 3. La hiperglucemia temprana se ha asociado con la progresión del infarto**
- 4. La hiperglucemia temprana se ha asociado con la conversión hemorrágica**
- 5. La hiperglucemia temprana se ha asociado con pobre desenlace clínico**
- 6. La hiperglucemia temprana puede reducir el beneficio de la reperfusión**
- 7. La terapia temprana con insulina ha reportado beneficio en pacientes con infarto agudo del miocardio**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce la incidencia de la hiperglucemia en el Hospital Medica Sur de los Eventos Cerebrales Vasculares de tipo isquémico. Tampoco se conoce si la presencia del aumento de glucosa afecta la acción adecuada del trombolítico (Alteplase) y el pronóstico del paciente. Con el presente trabajo se analizan las concentraciones de glucosa sérica al ingreso de los pacientes con EVC isquémico en Medica Sur y el impacto de la concentración de la glucosa para el pronóstico a 7 días.

JUSTIFICACIÓN

Es fundamental en nuestra población esclarecer si la presencia de hiperglucemia en los pacientes con eventos isquémicos correlaciona con la gravedad y la evolución del cuadro. Precisar si en los pacientes con EVC de tipo isquémico sometidos a trombolisis presentaron peor pronóstico en presencia de hiperglucemia comparados con aquellos que al ingreso tuvieron niveles séricos de glucosa normales. Esto permitiría dar la recomendación para tratamiento al estado de hiperglucemia mediante metas de glucosa al momento de la trombolisis.

HIPÓTESIS

La hiperglucemia al momento de administrar el Alteplase disminuye el efecto trombolítico y mejoría clínica neurológica evaluada a las 2 hrs, 24hrs y 7 días post-trombolisis.

Alternativa

La hiperglucemia al momento de administrar el Alteplase no disminuye el efecto trombolítico y mejoría clínica neurológica evaluada a las 2 hrs, 24hrs y 7 días post-trombolisis.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar que los niveles elevados de glucemia en los pacientes con EVC en Médica Sur disminuyen la respuesta trombolítica.

OBJETIVO ALTERNO

Definir el nivel en el cual la glucosa afecta la respuesta trombolítica y demostrar el nivel de glucosa óptimo para evitar este fenómeno.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Analizar la evolución clínica a las 2 hrs, 24 hrs y a los 7 días de los pacientes que presentaron hiperglucemia contra los que tenían niveles normales de glucosa, con terapia trombolítica.

CRITERIOS OPERACIONALES

Evento vascular Cerebral isquémico: deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal, causada por la reducción del flujo sanguíneo por un tiempo necesario para originar lesión neuronal.

Hiperglucemia: Nivel anormal de glucosa sérica, por arriba de 126 mg/dL, según los criterios de la American Diabetes Assosiation. Expresado en mg/dL

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del ingreso en el expediente. Expresado en años

Sexo: características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Expresado en masculino o femenino.

Hipertensión Arterial Sistémica: Tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y diastólica mayor o igual a 90 mmHg, según los criterios del JNC7, diagnosticado previo al evento vascular cerebral. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Diabetes Mellitus: Según los criterios de la American Diabetes Assosiation, glucosa sérica en ayuno igual o mayor a 126mg/dL en 2 diferentes tomas, glucosa sérica a las 2 hrs después de una toma de 75 gr de glucosa mayor o igual a 200mg/dL, glucosa al azar mayor o igual a 200mg/dL más síntomas o hemoglobina glucocilada mayor o igual a 6.5%; diagnosticado previo al evento vascular cerebral. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Dislipidemia: Según los criterios del Adapted from Adult Treatment Panel III, colesterol de alta densidad (HDL) menor a 40mg/dL, colesterol total mayor o igual a 240mg/dL y triglicéridos mayor o igual a 150mg/dL; diagnosticado previo al evento vascular cerebral. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Tabaquismo: Consumo de cigarro previo al evento vascular cerebral. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Evento vascular cerebral previo: Lesión neurológica aguda de origen hemorrágico o isquémico previa al evento vascular cerebral por el cual ingreso el paciente al hospital y del cual se está haciendo el análisis. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Ataque isquémico transitorio previo: Episodio de disfunción neurológica breve, resultado de una isquemia cerebral focal que no está asociada a un infarto cerebral; previo al evento vascular cerebral actual. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Fibrilación auricular: arritmia supraventricular, irregular de complejos angostos, generada por una alteración en el sistema de conducción de origen auricular; diagnosticado previo al evento vascular cerebral. Expresado como Sí, si cuenta con el antecedente o No, si no lo presenta.

Presión arterial sistólica al ingreso: Cifra de tensión sistólica tomada mediante esfigmomanómetro al ingreso del paciente, expresada en milímetros de mercurio (mmHg).

Presión arterial diastólica al ingreso: Cifra de tensión diastólica tomada mediante esfigmomanómetro al ingreso del paciente, expresada en milímetros de mercurio (mmHg).

Glucosa sérica al ingreso: Nivel de glucosa en sangre al ingreso del paciente, establecido mediante ensayo en el laboratorio de química sanguínea, expresado en mg/dL.

Tiempo de arribo al hospital: Tiempo transcurrido del inicio de los síntomas del evento vascular cerebral a la llegada del paciente al hospital, expresado en minutos.

Tiempo puerta – trombólisis: Tiempo transcurrido de la llegada del paciente al hospital a la aplicación del trombolítico, expresado en minutos.

Rankin de ingreso: Escala funcional y de evolución global para medir lo que los pacientes son capaces de realizar en la vida diaria y compararlo con lo que podían o podrán hacer. Se expresa de la siguiente manera:

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

NIH ingreso: Escala para el evento vascular cerebral del National Institute of Health (NIH) para valorar el estado neurológico inicial, evolución y estado final de los pacientes neurovasculares que reciben manejo por trombólisis. Permite valorar de una forma objetiva y dinámica el deterioro neurológico y cuantificar la mejoría clínica. Se valoran los siguientes variables y se expresa mediante la sumatoria de los puntos presentes.

Nivel de conciencia	Alerta	0	Pierna izquierda	No claudica. BM 5	0
	Somnoliento	1		Claudica. BM 4	1
	Estuporoso	2		Algún esfuerzo contra gravedad.	
Preguntas LOC	Coma	3		BM 3	2
	Responde ambas correctamente	0		Sin esfuerzo contra gravedad.	
	Responde una correctamente	1		BM 2-1	3
Órdenes LOC	Incorrecto	2	Pierna derecha	Ningún movimiento. BM 0	4
	Realiza ambas correctamente	0		No claudica. BM 5	0
	Realiza una correctamente	1		Claudica. BM 4	1
Mirada	Incorrecto	2		Algún esfuerzo contra gravedad.	
	Normal	0		BM 3	2
	Parálisis parcial de la mirada	1		Sin esfuerzo contra gravedad.	
Campos visuales	Desviación oculocefálica	2		BM 2-1	3
	Sin déficit campimétricos	0		Ningún movimiento. BM 0	4
	Cuadrantanopsia	1	Ataxia de miembros	Ausente	0
	Hemianopsia homónima	2		Presente en una extremidad	1
Parálisis facial	Hemianopsia homónima bilateral, ceguera	3		Presente en dos extremidades	2
	Movimientos normales y simétricos	0		Si está presente se localiza en:	
	Paresia ligera	1		Brazo derecho (1: sí; 0: no)	
Brazo izquierdo	Parálisis parcial	2		Brazo izquierdo (1: sí; 0: no)	
	Parálisis completa	3	Sensibilidad	Pierna derecha (1: sí; 0: no)	
	No claudica. BM 5	0		Pierna izquierda (1: sí; 0: no)	
Brazo derecho	Claudica. BM 4	1		Normal	0
	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2	Lenguaje	Hipoestesia ligera a moderada	1
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Hipoestesia severa o anestesia.	2
Disartria	Ningún movimiento. BM 0	4		Normal, sin afasia	0
	No claudica. BM 5	0		Afasia ligera a moderada	1
	Claudica. BM 4	1		Afasia severa. Broca, Wernicke...	2
Extinción	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2		Afasia global o mutismo	3
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Articulación normal	0
	Ningún movimiento. BM 0	4		Ligera a moderada	1
				Severa o anartria	2
				Sin anormalidad	0
				Parcial (sólo una modalidad afectada)	1
				Completa (más de una modalidad)	2

BM: balance motor.

NIH 2 hrs: Escala para el evento vascular cerebral del National Institute of Health (NIH) para valorar el estado neurológico a las 2 hrs posttrombólisis.

NIH 24 hrs: Escala para el evento vascular cerebral del National Institute of Health (NIH) para valorar el estado neurológico a las 24 hrs posttrombólisis.

NIH 7 días: Escala para el evento vascular cerebral del National Institute of Health (NIH) para valorar el estado neurológico a los 7 días posttrombólisis.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los expedientes clínicos del archivo médico con diagnóstico de ingreso o egreso de Evento Vascular Cerebral, hospitalizados en Médica Sur en el periodo comprendido del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2010, con la finalidad de conocer tipo de evento vascular, su tratamiento y evolución, así como sus niveles de glucosa sérica al ingreso.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral de tipo isquémico corroborado por estudio de imagen.

Exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral de tipo hemorrágico.
2. Pacientes con diagnóstico de ataque isquémico transitorio.
3. Pacientes que no cumplieran con diagnóstico confirmatorio por imagen de Evento Vascular Cerebral de tipo isquémico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Medica Sur forma parte del Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS), registro Iberoamericano de Enfermedad Vascul ar Cerebral (SIECV SITS), cuyo objetivo es facilitar la investigación y promover la adecuada prevención del EVC.

Por medio de la base de datos del archivo de Medica Sur, se hizo una búsqueda de los expedientes con diagnóstico de Enfermedad vascular Cerebral, se encontraron 142 expedientes entre el 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2010. Al realizar revisión se excluyeron los expedientes que no tuvieran diagnóstico de EVC isquémico.

Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de EVC isquémico (81 pacientes) y se ingresaron a la base de datos de SIECV SITS (a través de su página en internet <https://sitsinternational.org/news/siecv-sits-iberoamerican-stroke-register-to-be-implemented-in-2009>). Se ingresaron las variables seleccionadas, en cuanto a características demográficas (edad, sexo), factores de riesgo (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, evento vascular cerebral previo, ataque isquémico transitorio, fibrilación auricular), estado al ingreso incluyendo laboratorios y gabinete (Tensión arterial, temperatura, glucosa, HDL, LDL, triglicéridos), tipo de EVC isquémico (enfermedad de pequeño vaso, de vasos grandes, embólico), tratamiento (trombólisis o no trombólisis), así como clasificación funcional (Escala de Rankin) y clínica (Escala para ictus del NIH) a las 2 hrs, 24hrs y 7 días, después del evento.

A partir de esta se exportaron los casos con sus diferentes variables a base de Excel 2007. Para el análisis estadístico se utilizó Excel 2007 y SPSS versión 17, las variables categóricas fueron evaluadas con medias y las variables continuas con media, desviación estándar, máximos, mínimos e intervalo de confianza al 95%. Para evaluar la diferencia de medias entre grupos se aplicó prueba T para muestras pareadas, tomando como estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Las actividades arriba mencionadas se distribuyeron en el tiempo de la siguiente manera:

Actividad/ semana	Febrero Semana 1-2	Marzo Semana 3-4	Abril Semana 1-2	Mayo Semana 1-2	Junio Semana 1-2	Junio Semana 3-4	Julio Semana 1-2	Julio Semana 3-4
Realización del Marco Teórico	X							
Aprobación del Protocolo de Tesis		X	X					
Recopilación de la información de los expedientes			X	X				
Realización de Base de Datos				X	X	X		
Resultados y Análisis Estadístico							X	
Presentación del Trabajo Final								X

RESULTADOS

Por medio de la base de datos del archivo médico del hospital, se revisaron todos los expedientes del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2010, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral. Todos aquellos expedientes con diagnóstico de enfermedad vascular hemorrágica, ataque isquémico transitorio o que no se confirmara el diagnóstico de evento isquémico fueron excluidos. Al final se incluyeron en total 81 expedientes con diagnóstico de Enfermedad Vascular cerebral de origen isquémico.

Con respecto a los datos demográficos, 39 pacientes (48%) fueron del sexo masculino y 42 (52%) mujeres [Gráfico 1]. La media de edad fue de 72 ± 15 años. En cuanto a sus antecedentes valorados como factores de riesgo 45 pacientes (55%) presentaron hipertensión arterial sistémica, 31 (38%) pacientes tabaquismo, 19 (23%) diabetes mellitus, 13 (16%) dislipidemia, 13 (16%) fibrilación auricular, 12 (15%) evento vascular cerebral previo y 8 (10%) pacientes con ataque isquémico transitorio previo. Todos los pacientes fueron atendidos en el hospital Médica Sur [Gráfico 2 y Tabla 1].

El corte de edad en donde se observa que el EVC isquémico de este hospital aumenta su incidencia es a partir de los 75 años [Gráfico 3].

De estos 81 pacientes, 19 casos (23%) fueron sometidos a terapia trombolítica, mientras que 55 casos (69%) se manejo con terapia médica convencional, el resto de los pacientes fueron sometidos a otro tipo de tratamiento [Tabla 1 y Gráfico 4].

Del grupo de pacientes que se manejo con terapia trombolítica sus características basales se muestran en la tabla 2. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la llegada al hospital de los pacientes que recibieron terapia trombolítica fue de 90 ± 60 min con un paciente que sale fuera del intervalo de confianza con un tiempo de llegada de 270 min y el tiempo puerta – trombolisis fue de 101 ± 46 min [Tabla 2 y Gráfico 5].

La menor proporción de pacientes presento a su ingreso un cuadro severo (3 pacientes, 15.8%), catalogado mediante la clasificación funcional de Rankin, la mayoría presento una escala funcional de moderado a moderado/severo. Con respecto a la clasificación clínica (NIH) de ingreso, el nivel medio fue de 12 ± 5 puntos, IC 95% (10 – 14), las medias de la NIH a las 2, 24 hrs y 7 días post-trombolisis fueron disminuyendo con respecto al nivel de ingreso y esta fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) [Tabla 3 y Gráfico 6].

Para evaluar la respuesta clínica a tratamiento trombolítico se agrupo la clasificación de NIH en 4 estadios, según la Iberoamerican Cerebrovascular Society/Safe Implementation of Treatments in Stroke (SIECV/SITS), la distribución fue la siguiente: 3 pacientes con 0 a 5 puntos (leve), 7 con 6 a 11 puntos (moderado), 6 pacientes con una puntuación de 12 a 18 (severo) y 3 pacientes con más de 19 puntos (muy severo). Se valoró la mejoría clínica del paciente según la evolución de la escala de NIH (leve, moderado, severo y muy severo) a las 2 hrs, 24hrs y 7 días post-trombólisis, 10 pacientes (52%) presentaron mejoría clínica y 9 pacientes (48%) no presentaron una respuesta adecuada [Tabla 3].

En la tabla 2 se observan varias características entre el grupo de pacientes con mejoría clínica y aquellos que no mejoraron. La edad promedio en los pacientes con mejoría fue de 63.1 años contra 75.4 años. Mayor proporción de pacientes con hipertensión arterial sistémica, tabaquismo activo y dislipidemia en el grupo de pacientes sin mejoría clínica

comparado con los del grupo de pacientes con respuesta. Con respecto a la clasificación funcional (Rankin) hubo mayor proporción de pacientes con una discapacidad grave en el grupo sin mejoría, mientras que en el otro grupo, el total de la población presentó una disfunción moderada o moderada/severa. Por último el tiempo promedio que tarda el paciente en llegar a la institución de salud fue mayor en el grupo sin mejoría que fue de 100.2 minutos contra 80.5 minutos en el grupo con buena evolución clínica post-trombólisis.

Solo 3 pacientes del grupo de pacientes trombolizados contaban con el antecedente de Diabetes mellitus (16%), sin embargo 10 pacientes (52%) ingresaron con más de 126mg/dL de glucosa sérica, 5 pacientes ingresaron con 90 mg/dL que fue el menor nivel de glucosa sérica reportado y 1 paciente con 378 mg/dL que fue la cifra más alta de glucosa. El grupo de pacientes trombolizados con mejoría clínica presentó una media de glucemia de 123 mg/dL con un IC 95% (98.18 – 153.83) comparado con los pacientes trombolizados sin mejoría que presentaron un nivel medio de glucosa sérica al ingreso de 142 mg/dL con un IC 95% (73 – 210), esta diferencia es estadísticamente significativa, $p = 0.001$; mientras que en el grupo de pacientes no trombolizados la diferencia entre las glucosas séricas de los pacientes con mejoría y sin mejoría clínica no fue significativa con una $p = 0.54$ [Tabla 4 y Gráfico 7].

DISCUSIÓN

Durante el periodo de 2 años en el hospital se han presentado 81 casos de evento vascular cerebral de tipo isquémico. Se encontró una proporción entre hombre y mujer de 0.9 : 1, una media de edad de 72 años, mientras que en la literatura internacional se encuentra reportado también una proporción similar entre hombres y mujeres con una edad media de presentación de 65 años, esto en población hispana [31]. Los factores de riesgo mayormente asociados en nuestra población fueron la Hipertensión Arterial Sistémica, el tabaquismo y la Diabetes Mellitus y en mucho menor proporción dislipidemia, fibrilación auricular y eventos vasculares cerebrales previos tanto infartos como isquemia transitoria. Con respecto a lo publicado para la población hispana, la prevalencia de tabaquismo y diabetes mellitus fue similar a lo reportado por Flegal et al, [32, 33] pero en cuestión a la hipertensión arterial sistémica se encontró una mayor prevalencia que lo reportado para México – americanos [34].

Igualmente como lo descrito en la literatura, el riesgo de presentar un EVC isquémico va en aumento con la edad, en nuestra población se pudo observar que a partir de los 75 años es cuando se presenta la mayor incidencia de EVC isquémico.

De estos 81 pacientes, 55 (69%) recibieron tratamiento médico no trombolítico, mientras que el 23% (19 pacientes) de la población con EVC isquémico, recibieron terapia trombolítica intravenosa y se observó que la media de tiempo en que llegaron los pacientes a la unidad de urgencias fue de 1 hora con 30 min \pm 1 hora y un tiempo desde que llega el paciente a la aplicación del rtPA de 1 hora 40 minutos \pm 46 minutos, con lo cual entraron adecuadamente en protocolo de trombolisis como lo indica el estudio ECASS III [35].

Los pacientes sometidos a trombolisis presentaron a su ingreso un estado funcional moderado y moderado/severo, solo 3 de 19 pacientes mostraron un deterioro funcional severo. Así también con respecto a la clasificación de la NIH de ingreso, la media fue de 12 ± 5 puntos, a las 2 horas de 9 ± 6 , a las 24 horas de 8 ± 6 y a los 7 días de 7 ± 6 . Estos puntajes de la NIH a las 2, 24 horas y 7 días, comparado con la puntuación basal, disminuye significativamente con una $p < 0.001$. Lo que indica que los pacientes que reciben terapia trombolítica en Medica Sur, son adecuadamente seleccionados, manejados dentro de los tiempos que las guías y los estudios internacionales recomiendan y además los pacientes que reciben este tratamiento dentro de nuestro hospital, la evidencia indica que el resultado del tratamiento será hacia la mejoría.

Se realizó también un análisis estratificado de los pacientes sometidos a trombolisis, se dividieron en 2 grupos, los que presentaron mejoría clínica y los que no la tuvieron durante los siguientes 7 días post-trombolisis, evaluando esta a las 2, 24 hrs y 7 días posteriores al tratamiento. De esta forma se obtuvo un grupo de 9 pacientes sin mejoría que presentó la siguiente evolución según la clasificación de la NIH, ingreso de 13.89 ± 6.17 , 2 horas 12.89 ± 5.53 , 24 hrs de 12.78 ± 5.6 y 7 días de 12.44 ± 5.22 , con una diferencia entre estas estadísticamente no significativa. Por otro lado se tuvo un grupo de mejoría clínica de 10 pacientes que presentó las siguientes medias de NIH, ingreso 10.5 ± 3.2 , 2 horas de 5.9 ± 3.47 , 24 horas de 3.7 ± 2.79 y a los 7 días de 1.9 ± 1.9 , con una diferencia entre las distintas tomas estadísticamente significativa, lo que indica una buena mejoría clínica.

Del grupo de pacientes sin mejoría se observan las siguientes diferencias con respecto al grupo que respondió al tratamiento: mayor edad 75.4 contra 63.1 años, mayor proporción de mujeres 77.8% que no respondieron al tratamiento. También hubo mayor proporción

de factores de riesgo como 66.7% de hipertensos, 55.6% de fumadores y 22% de exfumadores, 44.4% de dislipidemicos y 22% de diabéticos. Por otro lado, presentaron una clasificación clínica y funcional más severa en el grupo sin mejoría que el que si la tuvo. Así también hubo un mayor tiempo de inicio de los síntomas a la llegada al hospital en el grupo de no mejoría 100.2 ± 46.9 minutos contra 81 ± 71.3 minutos, el tiempo entre la llegada al hospital y aplicación de la trombolisis fue el mismo en los dos grupos, por lo cual podemos concluir que el manejo hospitalario en Medica Sur es adecuado e independiente a la respuesta clínica. Con respecto a la tensión arterial no hubo diferencia entre los dos grupos.

Ahora bien en el grupo de pacientes trombolizados solo 3 de 19 pacientes tenían el antecedente de diabetes mellitus, mientras que el 52% de los pacientes (10) presentaron hiperglucemia a su ingreso, el grupo de pacientes con mejoría clínica presento una media de glucosa sérica al ingreso de 123 mg/dL, mientras que el grupo de pacientes sin respuesta una media de glucosa de 142 mg/dL, corroborando los hallazgos de Marc Ribo et al, que la hiperglucemia aguda (secundaria a la respuesta inflamatoria) es la que mayormente se presenta en los pacientes con EVC isquémico y la que genera más daño endotelial, tisular y fallo al tratamiento de trombolisis. También haciendo la asociación de que en este grupo de pacientes sin mejoría, tardaron más tiempo en llegar al hospital y en suma mayor tiempo hasta la aplicación del rtPA y por lo tanto mayor tiempo de hiperglucemia, lo cual también ha sido referido como factor de fallo al tratamiento trombolítico descrito por el grupo de J. Naveiro et al. Se corrobora lo descrito por Marc Ribo, Perttu J. Lindsberg y Alvarez – Sabin, la hiperglucemia se asocio al fallo al tratamiento con rtPA comparado contra el nivel de glucosa presentado en el grupo de mejoría clínica y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$), mientras

que en los pacientes no trombolizados no se encontró asociación entre los niveles de glucosa y la falta de respuesta clínica al tratamiento no trombolítico.

Esta asociación entre la hiperglucemia y el fallo del tratamiento trombolítico ya ha sido fuertemente estudiado, tanto las bases biológicas – moleculares y sus consecuencias clínicas pero como lo concluyen las guías de manejo de la hiperglucemia en el paciente con EVC agudo de Stroke del 2008 es primordial conocer esta relación en cada población ya que se ha visto que son muy variables los niveles de glucosa entre población y población, así pues para nuestro hospital los pacientes que se presentan con un EVC isquémico que cumpla con los criterios para trombolisis, debemos mantenerlo desde su ingreso en niveles menores de 123 mg/dL para obtener el mayor beneficio de la terapia trombolítica, con la importante recomendación de no llevarlo a hipoglucemia.

En resumen, nuestra población tiene un mayor riesgo de presentar un evento vascular cerebral de tipo isquémico a partir de los 75 años. Los factores de riesgo mayormente asociados con el EVC isquémico en nuestra población son la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la diabetes mellitus y la dislipidemia. Por tanto es primordial impactar en estos factores para disminuir la prevalencia de esta enfermedad sobre todo antes de que los pacientes alcancen los 75 años. Así también, se debe iniciar un programa de educación a pacientes para que puedan identificar esta patología y se pueda atender dentro de los tiempos adecuados, ya que como hemos visto, cuanto más rápido llega el paciente al hospital mejor pronóstico tiene.

CONCLUSIONES

El presente estudio permite recomendar el control del nivel de glucosa sérico por debajo de 123 mg/dL y mantener este nivel durante la hospitalización en todo paciente trombolizado con rtPA.

Se deben realizar estudios controlados sobre el manejo con infusión de insulina en estos pacientes para validar su utilidad, así como la medición de niveles de insulina y PAI-1 como marcadores pronósticos.

ANEXO



Gráfico 1. Distribución por género: Total 81 pacientes, mujeres 42 (52%), hombres 39 (48%).

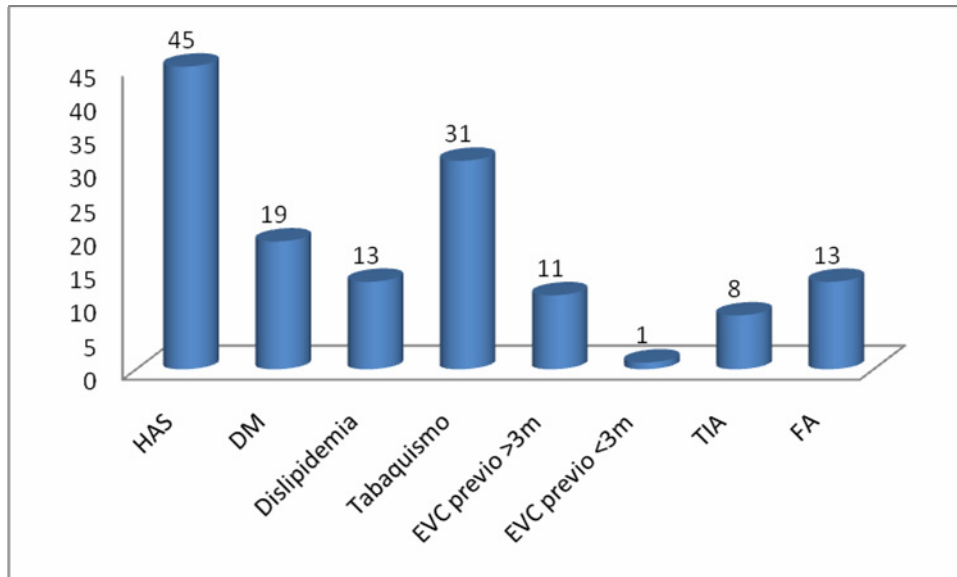


Gráfico 2. Factores de Riesgo: 45 (55%) hipertensión arterial sistémica (HAS), 31 (38%) tabaquismo, 19 (23%) diabetes mellitus (DM), 13 (16%) dislipidemia, 13 (16%) fibrilación auricular (FA), 12 (15%) evento vascular cerebral previo (EVC) y 8 (10%) pacientes con ataque isquémico transitorio previo (TIA).

VARIABLE	n (%)
Sexo	
Masculino	39 (48%)
Femenino	42 (52%)
Edad (años)	72 ± 15
HAS	45 (55%)
Tabaquismo	31 (38%)
DM	19 (23%)
Dislipidemia	13 (16%)
Fibrilación Auricular	13 (16%)
EVC previo	12 (15%)
TIA previo	8 (10%)
Tipo de tratamiento	
Terapia médica convencional	55 (69%)
Trombolisis IV	19 (23%)
Trombolisis IA	3 (4%)
Stent Extracraneal	2 (2%)
Stent Intracraneal	1 (1%)
Craniectomía	1 (1%)

Tabla 1. Variables demográficas: Sexo, edad, factores de riesgo y tipo de tratamiento. Hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), fibrilación auricular (FA), evento vascular cerebral previo (EVC), ataque isquémico transitorio (TIA).

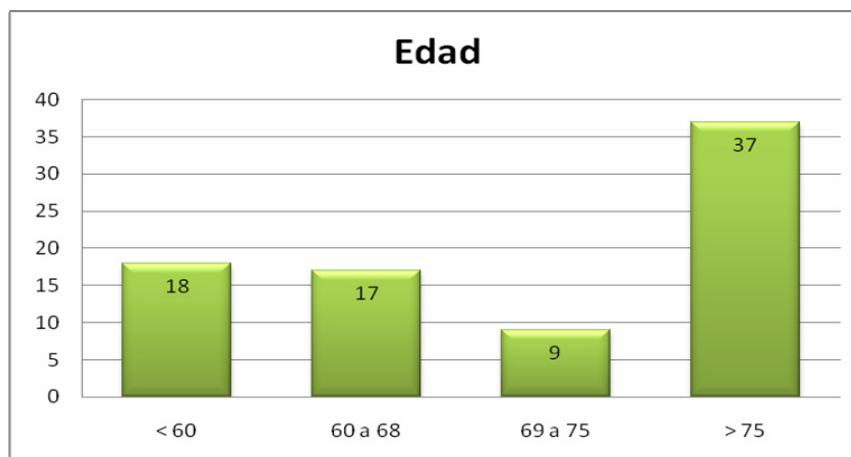


Gráfico 3. Distribución por Edad: Se muestra aumento de incidencia a partir de los 75 años.

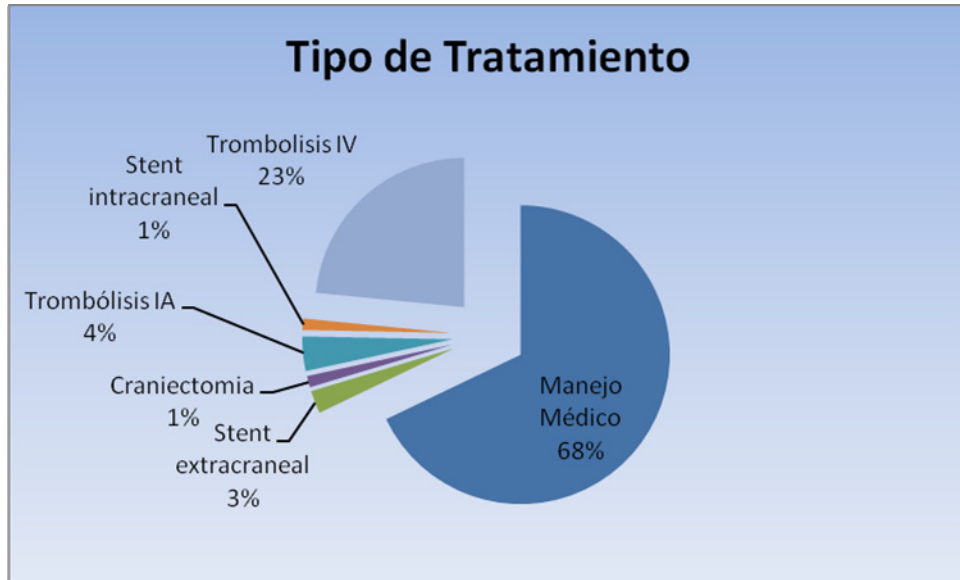


Gráfico 4. Tipo de tratamiento: Manejo Médico 55 pacientes (68%), Trombolisis IV 19(23%), Trombólisis IA 3(4%), Stent Extracraneal 2(3%), Stent intracraneal 1(1%), Craniectomía 1(1%).

Variable	NO TROMBOLIZADOS		TROMBOLIZADOS	
	Mejoría (n 24)	Sin Mejoría (n 38)	Mejoría (n 10)	Sin Mejoría (n 9)
Edad	74.25 ± 17.22 IC 95% (67.36 - 81.14)	71.34 ± 14.13 IC 95% (66.85 - 75.83)	63.1 ± 14.4, IC 95% (52.7 - 73.42)	75.4 ± 11.43, IC 95% (66.65 - 84.23)
Sexo				
Femenino	15 (62%)	15 (39%)	5 (50%)	7 (77.8%)
Masculino	9 (38%)	23 (61%)	5 (50%)	2 (22.2%)
HAS	13 (54%)	22 (58%)	4 (40%)	6 (66.7%)
DM	5 (21%)	11 (29%)	1 (10%)	2 (22%)
Dislipidemia	1 (4%)	5 (13%)	3 (30%)	4 (44.4%)
Tabaquismo activo	5 (21%)	15 (39%)	3 (30%)	5 (55.6%)
Tabaquismo suspendido	5 (21%)	6 (16%)	2 (20%)	2 (22%)
EVC previo	2 (8%)	6 (16%)	2 (20%)	2 (22%)
TIA previo	1 (4%)	5 (13%)	1 (10%)	1 (11.1)
Fibrilación Auricular	6 (25%)	6 (16%)	1 (10%)	0
Rankin de ingreso				
Leve	3 (12%)	14 (37%)	0	0
Moderado	12 (50%)	9 (24%)	6 (60%)	3 (33.3%)
Moderado/Severo	5 (21%)	7 (18%)	4 (40%)	3 (33.3%)
Severo	4 (17%)	8 (21%)	0	3 (33.3%)
NIH de ingreso	7.83 ± 4.68 IC 95% (5.96 - 9.7)	7.21 ± 6.46 IC 95% (5.16 - 9.26)	10.5 ± 3.2, IC 95% (8.16 - 12.84)	13.89 ± 6.17, IC 95% (9.14 - 18.63)
TA sistólica (mmHg)	-----	-----	133.5 ± 17.6, IC 95% (120.86 - 146.14)	160 ± 36.27, IC 95% (132.1 - 187.88)
TA diastólica (mmHg)	-----	-----	80.5 ± 15.7, IC 95% (69.2 - 91.75)	77.22 ± 10.8, IC 95% (68.86 - 85.6)
Glucosa (mg/dL)	130 ± 31.12 IC 95% (142.11 - 117.21)	136 ± 50.7 IC 95% (152.48 - 120.24)	123 ± 38.8, IC 95% (98.18 - 153.83)	142 ± 89.7, IC 95% (73 - 210)
Tiempo de llegada al hospital (minutos)	632.29 ± 1042.32 IC 95% (215 - 1049)	1383.31 ± 2211.77 IC 95% (680.28 - 2086.34)	81 ± 71.3, IC 95% (30.1 - 131.8)	100.2 ± 46.9, IC 95% (64.16 - 136.28)
Tiempo puerta - Trombolisis (minutos)	NA	NA	102 ± 47.5, IC 95% (68.1 - 136)	99.56 ± 46.5, IC 95% 63.8 - 135.3)

Tabla 2. Características de los pacientes trombolizados y No trombolizados: Pacientes con mejoría clínica, pacientes sin mejoría. Hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), evento vascular cerebral previo (EVC), ataque isquémico transitorio (TIA), National Institute of Health (NIH).

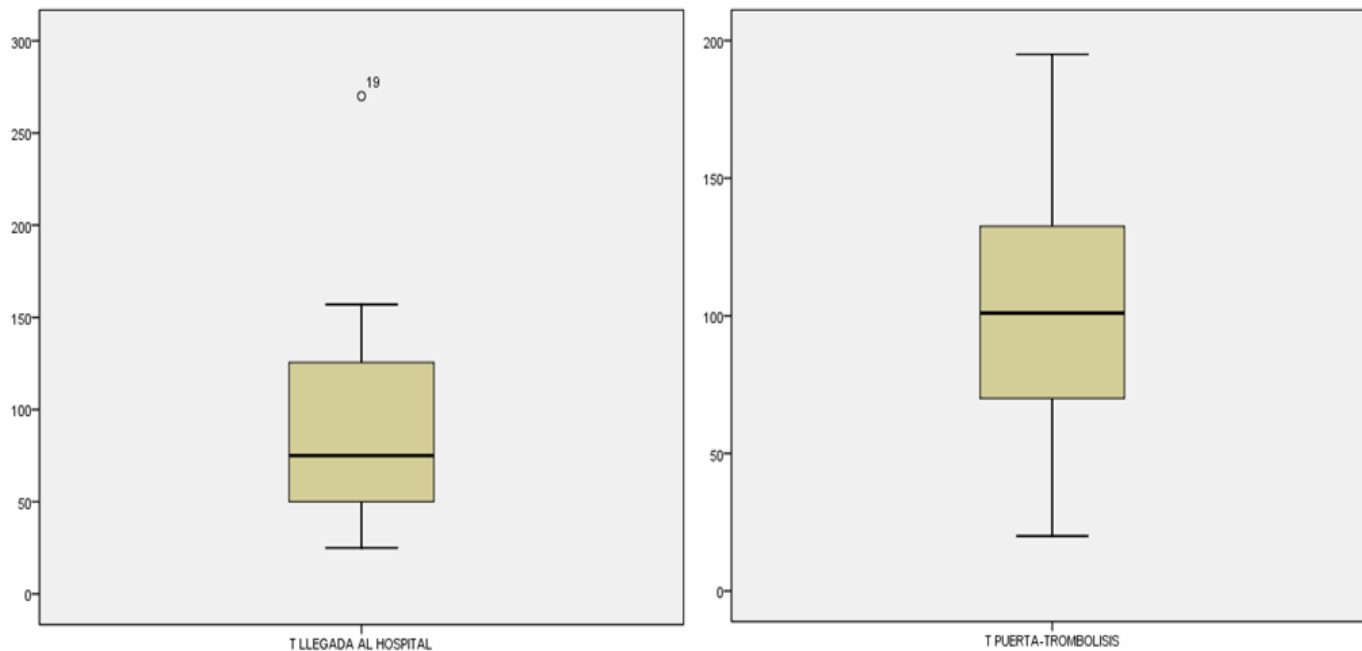


Gráfico 5. *Tiempos de Tratamiento*. Izquierda: Tiempo transcurrido del inicio de los síntomas a la llegada al hospital: 90 ± 60 minutos, IC 95% (61 - 119). Derecha: Tiempo transcurrido de la llegada al hospital a la aplicación del rtPA: 101 ± 46 minutos, IC 95% (79 - 123).

	NIH 2 hrs	NIH 24 hrs	NIH 7 días
	9 ± 6 IC 95% (6 - 12)	8 ± 6 IC 95% (5 - 11)	7 ± 6 IC 95% (4 - 10)
Comparado con NIH de ingreso	2.89 ± 2.6 IC 95% (1.64 - 4.14)	4.10 ± 3.5 IC 95% (2.41 - 5.79)	5.21 ± 4.10 IC 95% (3.23 - 7.18)
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Tabla 3. *Evolución del NIH post-trombolisis*. **Media de NIH a las 2, 24 hrs y 7 días, comparado contra la media de ingreso se observa mejoría estadísticamente significativa.**

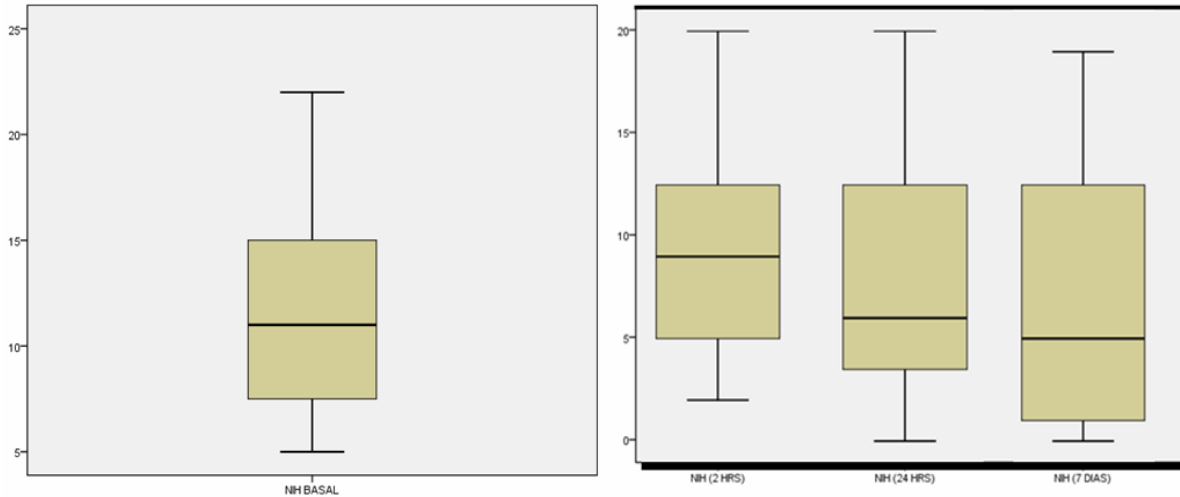


Gráfico 6. Evolución del NIH post-trombolisis. Izquierda: NIH basal 12 ± 5 , IC 95% (10 – 14). Derecha: NIH a las 2, 24 hrs y 7 días, 9 ± 6 IC 95% (6 - 12), 8 ± 6 IC 95% (5 – 11), 7 ± 6 IC 95% (4 – 10) respectivamente. Comparado con la media de ingreso se observa mejoría ($p < 0.001$).

	NIH ingreso	NIH 2 hrs	NIH 24 hrs	NIH 7 días
Mejoría	10.5 ± 3.2 , IC 95% (8.16 – 12.84)	5.9 ± 3.47 , IC 95% (3.41- 8.39)	3.7 ± 2.79 , IC 95% (1.7 – 5.7)	1.9 ± 1.9 , IC 95% (0.53 – 3.27)
Sin Mejoría	13.89 ± 6.17 , IC 95% (9.14 – 18.63)	12.89 ± 5.53 , IC 95% (8.64 – 17.14)	12.78 ± 5.6 , IC 95% (8.45 – 17.1)	12.44 ± 5.22 , IC 95% (8.43 – 16.46)

Tabla 3. Evolución del NIH en el grupo de pacientes con y sin mejoría clínica. Pacientes Trombolizados

	Mejoría	Sin Mejoría	p
TROMBOLIZADOS Glucosa de ingreso mg/dL	123 ± 38.8, IC 95% (98.18 – 153.83)	142 ± 89.7, IC 95% (73 – 210)	0.001
NO TROMBOLIZADOS Glucosa de ingreso mg/dL	130 ± 31.12 IC 95% (142.11 - 117.21)	136 ± 50.7 IC 95% (152.48 - 120.24)	0.54
P	0.52	0.7	

Tabla 4. Diferencia de nivel de glucosa sérica al ingreso. Se observa diferencia entre el grupo de pacientes trombolizados con mejoría clínica con respecto a los que no respondieron, estadísticamente significativo. No hubo diferencia entre los pacientes no trombolizados.

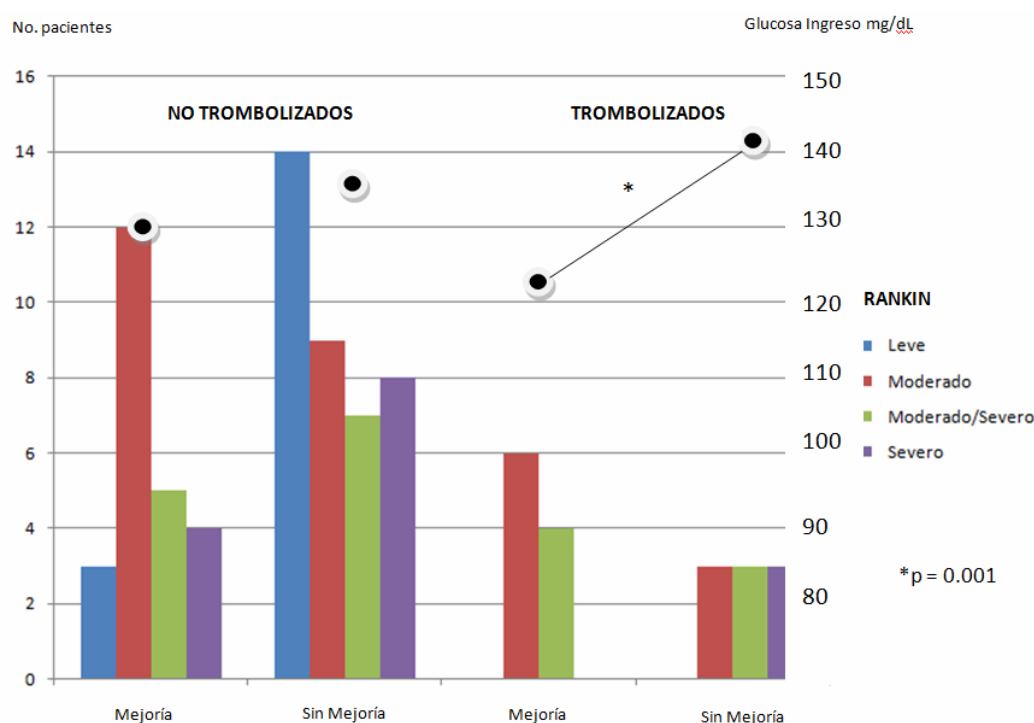


Gráfico 7. Glucosa promedio y Rankin de ingreso en pacientes trombolizados y no trombolizados. Número de pacientes según el Rankin en los diferentes grupos con sus glucemias de ingreso promedio. La hiperglucemia es el factor asociado a la falta de mejoría en los pacientes trombolizados, en el grupo de no trombolizados no se encontró relación con el nivel de glucosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams HP Jr; del Zoppo G; Alberts MJ. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2007 May;38(5):1655-711. Epub 2007 Apr 12.
2. Candelise L; Landi G; Orazio EN; Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985 Jul;42(7):661-3
3. Capes SE; Hunt D; Malmberg K; Pathak P; Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001 Oct;32(10):2426-32.
4. Lindsberg, PJ, Roine, RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35:363.
5. Parsons MW; Barber PA; Desmond PM; Baird TA; Darby DG; Byrnes G; Tress BM; Davis. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002 Jul;52(1):20-8.
6. Bruno A; Levine SR; Frankel MR; Brott TG; Lin Y; Tilley BC; Lyden PD; Broderick JP; Kwiatkowski TG; Fineberg SE. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002 Sep 10;59(5):669-74.
7. Hack W; Kaste M; Bogousslavsky J; Brainin M; Chamorro A; Lees K; Leys D; Kwiecinski H; Toni P; Langhorne P; Diener C; Hennerici M; Ferro J; Sivenius J; Gunnar N; Bath P; Olsen TS; Gugging M. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(4):311-37.
8. Caplan, LR. Imaging and laboratory diagnosis. In: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th ed, Saunders, Philadelphia 2009. p.87.
9. Von Kummer, R, Meyding-Lamad'e, U, Forsting, M, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:9.
10. Lovblad, KO, Laubach, HJ, Baird, AE, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:1061.

11. De Keyser et al. Alteplase for Acute Stroke. *Stroke* 2007;38:2612-2618
12. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of 80 versus 80 years of age. A systematic review across cohort studies. *Age Ageing*. 2006;35:572–580.
13. Arnold, M, Nedeltchev, K, Brekenfeld, C, et al. Outcome of acute stroke patients without visible occlusion on early arteriography. *Stroke* 2004; 35:1135.
14. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581.
15. Demchuk, AM, Morgenstern, LB, Krieger, DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30:34.
16. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001; 57:1603–1610.
17. R.J. Rodríguez-Kú. Síndrome Metabólico y Enfermedad Vasular Cerebral: evidencias en su tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 48: 255-60.
18. Perttu J. Lindsberg and Risto O. Roine. Hyperglycemia in Acute Stroke. *Stroke* 2004;35;363-364.
19. Kawai N, Keep RF, Benz AL. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke*. 1997;28:149–154.
20. Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN. Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J Neurosurg*. 1995;82:262–268.
21. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34:2208–2214.

22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426–2432.
23. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2003;34: 1235–1241.
24. Eisenberg PR, Miletich JP, Sobel BE. Factors responsible for differential procoagulant effects of diverse plasminogen activators in plasma. *Fibrinolysis*. 1991;5:217-224.
25. TK Nordt, KJ Klassen, DJ Schneider and BE Sobel. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:1822-1828.
26. A. Pandolfi, D. Cetrullo, R. Polishuck, M. M. Alberta, A. Calafiore, G. Pellegrini, E. Vitacolonna, F. Capani and A. Consoli. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Is Increased in the Arterial Wall of Type II Diabetic Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1378-1382.
27. Marc Ribo, Carlos Molina, Joan Montaner, Marta Rubiera, Raquel Delgado-Mederos, Juan F. Arenillas, Manuel Quintana and José Alvarez-Sabín. Acute Hyperglycemia State Is Associated With Lower tPA-Induced Recanalization Rates in Stroke Patients. *Stroke* 2005;36;1705-1709.
28. José Alvarez-Sabín, Carlos A. Molina, Joan Montaner, Juan F. Arenillas, Rafael Huertas, Marc Ribo, Agusti Codina and Manuel Quintana. Effects of Admission Hyperglycemia on Stroke Outcome in Reperfused Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients. *Stroke* 2003;34;1235-1240.
29. J. Naveiro, J. Castillo, P. Suárez, J.M. Aldrey, M. Lema, M. Noya. Tiempo para el daño cerebral por hiperglucemia en la isquemia aguda. *Rev Neurol* 1998; 26 (153): 790-793.

30. Michael T. McCormick, Keith W. Muir, Christopher S. Gray and Matthew R. Walters. Management of Hyperglycemia in Acute Stroke: How, When, and for Whom? *Stroke* 2008;39:2177-2185.
31. National Center for Health Statistics. *Health, United States, 1993*. Hyattsville, Md: US Public Health Service; 1994.
32. Flegal KM, Ezzati TM, Harris MI, Haynes SG, Juarez RZ, Knowler WC, Perez-Stable EJ, Stern MP. Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982-1984. *Diabetes Care*. 1991;14:628-638.
33. Cigarette smoking among adults—United States, 1992. *MMWR*. 1994;43:342-346.
34. Pappas G, Gergen PJ, Carroll M. Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment, and control in the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey (HHANES), 1982-84. *Am J Public Health*. 1990;80:1431-1436.
35. Hacke W; Kaste M; Bluhmki E; Brozman M; Davalos A; Guidetti D; Larrue V; Lees KR; Medeghri Z; Machnig T; Schneider D; von Kummer R; Wahlgren N; Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29.